

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/30774 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/04, A61P 19/02, 29/00  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10210  
(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Oktober 2000 (17.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität:  
199 51 360.0 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).  
(72) Erfinder: RITZELER, Olaf; Annabergstr. 53, 65931 Frankfurt am Main (DE). STILZ, Hans, Ulrich; Johannesallee 18, 65929 Frankfurt (DE). NEISES, Bernhard; Flößerweg 5 c, 77652 Offenburg (DE). JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). HABERMANN, Jörg; Königsteiner Strasse 122, 65812 Bad Soden (DE).

Veröffentlicht:

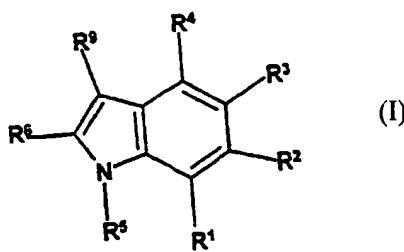
— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Titel: SUBSTITUTED INDOLES FOR MODULATING NFkB ACTIVITY

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE ZUR MODULIERUNG VON NFkB-AKTIVITÄT

**WO 01/30774 A1**



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula (I) which are suitable for the production of medicaments for the prophylaxis and treatment of disease states, the course of which involves increased NFkB activity. The compounds are specific IκB-kinase inhibitors.

(57) **Zusammenfassung:** Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFkB beteiligt ist. Die Verbindungen sind spezifische Inhibitoren der IκB-Kinase.

## Beschreibung

### SUBSTITUIERTE INDOLE ZUR MODULIERUNG VON NFkB-AKTIVITÄT

5 Die Erfindung betrifft neue substituierte Indole, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In der Patentanmeldung WO 94/12478 werden unter anderem Indolderivate beschrieben, die die Blutplättchen-Aggregation inhibieren.

10 NFkB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Gene aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNF $\alpha$  oder IL-6 kodieren. NFkB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor I $\kappa$ B vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von 15 I $\kappa$ B. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFkB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

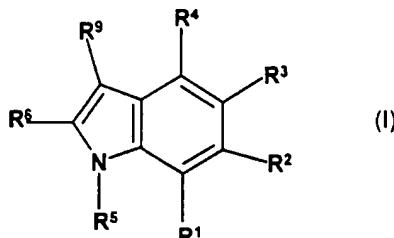
In Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen oder Atherosklerose ist NFkB über das 20 normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NFkB ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort zur Verstärkung der Cytostatika Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, daß Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFkB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der 25 Gene interferieren.

Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von I $\kappa$ B. Diese Phosphorylierung wird durch die spezifische I $\kappa$ B-Kinase reguliert. Bisher sind keine Inhibitoren bekannt, die spezifisch I $\kappa$ B-Kinase inhibieren.

30 In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Rheumatoide Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxic-Therapien) oder Atherosklerose zu

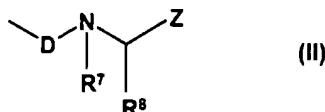
erhalten, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Indolderivate starke und sehr spezifische Inhibitoren der I<sub>K</sub>B-Kinase sind.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



5

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel II steht,



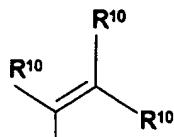
worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- steht,

10 R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für R<sup>9</sup> oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

- 15 R<sup>9</sup> für
  - 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
  - 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
  - 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
  - 4. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
    - 4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
    - 4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
    - 4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
    - 4.4 -O-R<sup>10</sup>,

4.5 =O,  
 4.6 Halogen,  
 4.7 -CN,  
 4.8 -CF<sub>3</sub>,  
 5 4.9 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,  
 4.10 -C(O)-O-R<sup>10</sup>,  
 4.11 -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 4.12 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 4.13 -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl,  
 10 4.14 Rest der Formel



oder

15 4.15 Rest der Formel      
  
R<sup>10</sup> für
 

- a) Wasserstoffatom,
- b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
  - 1. Aryl,
  - 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
  - 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
  - 4. Halogen,
  - 5. -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist oder
  - 6. -C(O)-OH,
- c) Aryl,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und für den Fall des (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> hat R<sup>10</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

20 Z für
 

- 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

25

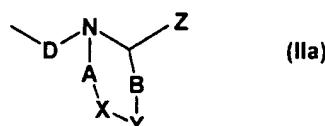
30

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

5 4. -C(O)-R<sup>11</sup> steht, worin  
R<sup>11</sup> für  
1. -O-R<sup>10</sup> oder  
2. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, steht, oder

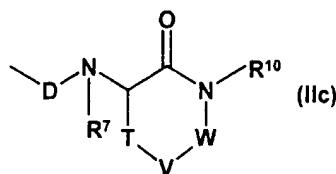
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



10 worin D, Z und R<sup>11</sup> wie in Formel II definiert sind,  
A für Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,  
B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,  
X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,  
15 Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht, oder  
X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,  
20 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,  
25 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch  
1.1. -OH,  
1.2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy,  
30 1.3. Halogen,

- 1.4. -NO<sub>2</sub>,
- 1.5. -NH<sub>2</sub>,
- 1.6. -CF<sub>3</sub>,
- 1.7. Methylendioxy,
- 5        1.8. -C(O)-CH<sub>3</sub>,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -C(O)-OH,
- 1.12. -C(O)-NH<sub>2</sub>,
- 10      1.13. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 15      1.18. Tetrazolyl, oder
- 1.19. -OH

R<sup>8</sup> und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



- 20      worin D, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> wie in Formel II definiert sind,  
 T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest  
 -CH<sub>2</sub>- steht,  
 W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest  
 -CH<sub>2</sub>- steht,  
 V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den  
 Rest -CH<sub>2</sub>- steht, oder  
 T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin  
 oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

## 6

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
- 10 2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 15 5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,
7. -CN,
8. -O-R<sup>10</sup>,
9. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,
- 20 10. -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
11. -CF<sub>3</sub> stehen,
- R<sup>5</sup> für 1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und
- 25 R<sup>6</sup> für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, steht.

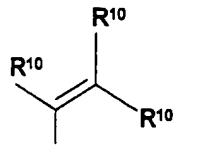
30

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel II steht, worin D für -C(O)- steht,

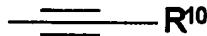
R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für 1. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 5      1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 10     1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 15     1.3 -O-R<sup>10</sup>,
- 20     1.4 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 25     1.5 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,
- 30     1.6 Rest der Formel



15     1.7 Rest der Formel,



oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R<sup>9</sup> für 1. R<sup>8</sup>,

2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

- 20     2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 25     2.2 Halogen,
- 30     2.3 -CN oder
- 35     2.4 -CF<sub>3</sub>, oder

25     3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R<sup>10</sup> für     a) Wasserstoffatom,

              b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 30     1. Aryl,
- 35     2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
- 40     3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
- 45     4. Halogen,

## 8

5. -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist oder

5 6. -C(O)-OH,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> hat R<sup>10</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung

10 von a) bis e),

Z für 1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch -NH<sub>2</sub>, -OH oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder

2. -C(O)-R<sup>11</sup> steht, worin

R<sup>11</sup> für 1. -O-R<sup>10</sup> oder

15 2. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> steht,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Indol, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Purin, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Thiomorpholin, Isothiazolidin, Indazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Tetrazol, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder -C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Tetrahydroisochinolin, oder

25 R<sup>8</sup> und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Triazolone,

Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder -C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Isochinolin, und

5 die jeweils anderen Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder  
10 substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,
7. -CN,
- 15 8. -CF<sub>3</sub>
9. -OR<sup>10</sup>,
10. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> oder
11. -S(O)<sub>x</sub> -R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R<sup>5</sup> für Wasserstoffatom steht und

20 R<sup>6</sup> für 1. Phenyl, ein oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

- 1.1 -CN,
- 1.2 -CF<sub>3</sub>,
- 1.3 Halogen,
- 1.4 -O-R<sup>10</sup>,
- 25 1.5 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,
- 1.6 -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,
- 1.7 -S(O)<sub>x</sub> -R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.8 -C(O)-R<sup>11</sup> oder
- 1.9 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-NH<sub>2</sub> ,

30 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

5 Insbesondere bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für einen Rest der Formel II steht, worin D für -C(O)- steht,  
R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom steht,  
Z für -C(O)-OH oder -C(O)-NH<sub>2</sub> steht,

10 R<sup>8</sup> für 1. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 -S(O)-R<sup>10</sup>, wobei R<sup>10</sup> wie unten definiert ist,
- 1.2 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, wobei R<sup>10</sup> wie unten definiert ist, oder
- 1.3 Pyrrol oder

15 2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,  
R<sup>10</sup> für a) Wasserstoffatom,  
b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,  
c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach

20 unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
für den Fall des (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> hat R<sup>10</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis c),  
die jeweils anderen Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für Wasserstoffatom stehen,

25 R<sup>5</sup> für Wasserstoffatom steht,  
R<sup>6</sup> für Phenyl oder Pyridin steht, und  
R<sup>9</sup> für 1. Wasserstoffatom,  
2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch -C(O)-OH, -OH

30 oder -C(O)-NH<sub>2</sub>, oder  
3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, steht.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter den Begriffen "-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl", "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl" oder "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 8, 1 bis 6 bzw 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Cyclische Alkylreste sind 5 beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der 10 Formel Ila" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Tetrazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Triazolone, Tetrazol, 15 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder -C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Imidazolidin, -Carbolin und benz-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

20 Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenylyl, zum Beispiel 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl und 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere 25 Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, 30 Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise 35 durch einen oder mehrere -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylreste, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-

Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethyl-benzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxyreste, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und

5 Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

10

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die 15 Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylene, die beispielsweise als 1,4-Phenylen oder als 1,3-

20 Phenylene vorliegen können.

Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl ist insbesondere Phenylmethyl (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-) und Phenylethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Phenylene-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl ist insbesondere Phenylidenethenyl und Phenylidenpropenyl.

25 Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfache, zweifache oder dreifache, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe ---(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy, 30 Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe

## 13

N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

5 Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen,

10 Hydroxy, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt 15 oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Herterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden.

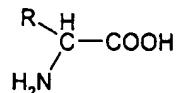
Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, 20 zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, zum Beispiel -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, zum Beispiel -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy wie Methoxy, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, zum Beispiel -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert.

Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 30 Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder -C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, 35 cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen

ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzo-thienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von  $\alpha$ -Aminosäuren ist wie folgt:



Die  $\alpha$ -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen 15 der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest" einer Aminosäure bezeichnet wird.

Für den Fall, daß R<sup>8</sup> den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosäure die eingesetzt werden als Rest R<sup>8</sup> auch nicht natürlich 25 vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoacidinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Aminopimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Amino-heptansäure, Pipocolinsäure, Hydroxylysine, Sarkosin, N-30 Methylisoleucin, 6-N-Methyl-lysine, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, allo-Hydroxylysine, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtyl-alanin), Homophenylalanin, Homocystein,

## 15

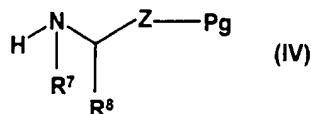
Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, 2-Amino-3-phenylaminopropionsäure, 2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluor-phenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder -NH-NR<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

Als geeignete Schutzgruppe werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R<sup>8</sup> dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt.

Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

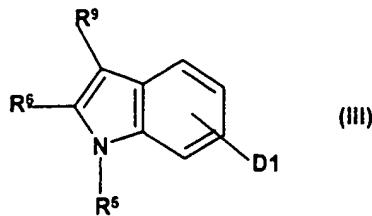
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,



worin Pg ein geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

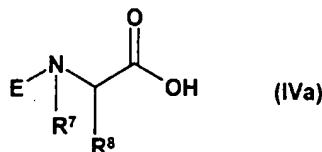
16



wobei D1 –COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>9</sup> wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

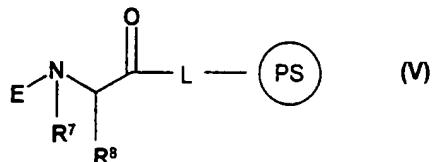
5

b) eine Verbindung der Formel IVa,



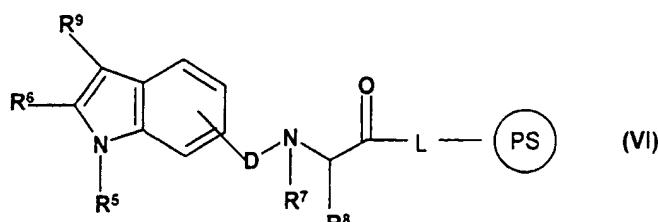
10

worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



15

entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>9</sup> wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



20

umgesetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Nach der Verfahrensvariante a) werden die Säurefunktionen der Verbindungen der

Formel IVa mit einer Schutzgruppe Pg versehen, diese selektive Carbonsäuren-

5 Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. In der Verfahrensvariante b) wird die Aminofunktionen der Ausgangsverbindungen der Formeln mit einer Schutzgruppe E versehen, diese selektive Aminogruppen-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind.

10 Als geeignete Schutzgruppe Pg wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen Carboxy-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Alkylester-Typ, wie Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, iso-Propyl-, Benzyl-, Fluorenylmethyl-, Allyl-, Arylester-Typ, wie Phenyl-, Amid-Typ, wie Amid- oder Benzhydrylamin. Als geeignete Schutzgruppe E wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie

15 gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzyloxycarbonyl(Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder von Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl von Alkyl-Typ wie Benzyl. Besonders geeignet hat sich dafür auch die (Trimethyl-silyl)ethoxycarbonyl

20 (Teoc)Gruppe (P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

Die Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate erfolgt nach einer Methode wie sie in

Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band E6-2A bzw. E6-2B beschrieben ist.

So lassen sich zur Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate der Formel III bevorzugt

25 Hydrazinobenzoesäuren und Aryl- oder Heteroarylketone, in Gegenwart von Polyphosphorsäure als Lösungsmittel bei 145 °C umsetzen. Die Darstellung der benötigten Hydrazinobenzoesäuren erfolgt nach dem Fachmann geläufigen Methoden z.B. aus den entsprechenden Benzoesäure-anilinen, Aryl- oder Heteroarylketone werden ebenfalls nach dem Fachmann gängigen Methoden z.B. aus den entsprechenden

30 Säurechloriden oder Nitrilen durch Umsetzung mit z.B. Organometall-Verbindungen hergestellt.

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohlbekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z.B Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel oder  
5 Kupplungsreagenzien kommen Verbindungen wie Carboylimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), das O-((Cyano(ethoxy-carbonyl)-methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) oder Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

10 Die Kondensationen können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß die vorhandenen, nicht reagierenden Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-  
15 Schutz erübrigt sich, wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen wie Nitrogruppen oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kondensation durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO<sub>2</sub>-Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylgruppen in  
20 Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Der in den Formeln V und VI mit PS bezeichnete polymere Träger ist ein quervernetztes  
25 Polystyrolharz mit einem als Zwischenkette L bezeichneten Linker. Dieser Linker trägt eine geeignete funktionelle Gruppe, beispielsweise Amin bekannt beispielsweise als Rink-Amid Harz, oder eine OH-Gruppe, bekannt beispielsweise als Wang-Harz oder Kaiser's Oxim-Harz. Alternativ können andere polymere Träger wie Glas, Baumwolle oder Cellulose mit verschiedenen Zwischenketten L eingesetzt werden.

30 Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z.B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

A. Allgemeine Vorgehensweise zur Kopplung von geschützten Aminocarbonsäuren  
5 der Formel IVa an den festen Träger :

Die Synthese wurde in Reaktoren mit je 15 ml Reaktionsvolumen durchgeführt.

Jeder der Reaktoren wurde mit 0,179 g Rink-Amid-AM Harz (Fmoc-Rink-Amid AM/

Nova-Biochem; Beladung 0,56 mmol/g; d.h. 0,1 mmol/Reaktor) befüllt. Zur Abspaltung

10 der Fmoc-Schutzgruppe vom Harz wurden in jeden Reaktor eine 30%ige Piperidin / DMF-Lösung zudosiert und die Mischung 45 Minuten (Min) lang geschüttelt.

Anschließend wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (DMF) 3 mal gewaschen.

Zur Kopplung der geschützten Aminosäure wurden zu dem so vorbereiteten Harz je eine

15 0,5 molare Lösung der entsprechenden Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol in DMF); Lösung von HOBr (0,33 mmol in DMF) und eine Lösung von DIC (0,33 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden (h) bei 35°C geschüttelt. Anschließend wurde das Harz mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Überprüfung der Kopplung wurden einige Harzkügelchen entnommen und einem

20 KAISER-Test unterworfen; in allen Fällen war der Test negativ.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte, wie oben erwähnt, mit 30% iger Piperidin/DMF-Lösung.

Zur Kopplung der Indol-carbonsäuren wurde eine 0,1 molare Lösung der entsprechenden 4- oder 5- substituierten Säure (0,4 mmol in DMF); eine 0,5 molare

25 Lösung des Kopplungsreagenzes TOTU (0,44 mmol in DMF) und eine 0,5 molare Lösung DIPEA (0,6 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden bei 40°C geschüttelt. Anschließend wurde mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Reaktionskontrolle wurden wiederum einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen.

30 Zur Abspaltung der gewünschten Substanzen vom festen Träger wurde das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde die Abspaltlösung (50% Dichlormethan und 50% einer Mischung aus 95 % TFA, 2 % H<sub>2</sub>O, 3 % Triisopropylsilan) zudosiert und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde

filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgefällt und filtriert.

Die festen Rückstände enthielten die gewünschten Produkte meist in hoher Reinheit  
5 oder wurden beispielsweise mit präparativer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer reversen Phase (Eluentien: A: H<sub>2</sub>O/ 0,1% TFA, B: Acetonitril/ 0,1% TFA) fraktioniert. Lyophilisation der erhaltenen Fraktionen lieferte die gewünschten Produkte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten  
10 Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin,  
15 stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formeln I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-,  
20 Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen  
25 Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

30 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von IkB-Kinase beteiligt ist. Dazu gehören beispielsweise chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch

oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, rheumatoide Arthritis, oder degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des

5 Bindegewebes wie Kollagenosen und Periodontalerkrankungen, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, oder Erkrankungen, die durch eine Überexpression von Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) oder erhöhte Konzentration an TNF $\alpha$  bedingt sind wie Kachexie, Multiple Sklerose, Schädel-Hirn Trauma, Morbus Crohn und Darmgeschwüre, oder Erkrankungen wie Atherosklerose, Stenosen, Ulceration,

10 Alzheimers Erkrankungen, Muskelabbau, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxic-A-Therapien), Herzinfarkt, Gicht, Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, virale Infektionen wie Grippe, Hepatitis, HIV-Infektionen, AIDS, oder durch Adenoviren oder Herpesviren verursachte Erkrankungen, parasitische Infektionen wie Malaria oder Lepra, Pilz- oder Hefeinfektionen, Gehirnhautentzündungen, chronische

15 entzündliche Lungenerkrankungen wie chronische Bronchitis oder Asthma, acute respiratory distress syndrome, akute Synovitis, Tuberkulose, Psoriasis, Diabetes, Behandlung von akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen des Organempfängers gegen das verpflanzte Organ, chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen und entzündliche Gefäßerkrankungen.

20 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das

25 dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

30 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-,

Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen

10 Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungs-einheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen. Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung

15 gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen

20 in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

### Beispiele

#### Darstellung substituierter Indolcarbonsäuren

30 Verfahrensvariante A) 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure:  
Es wurden 1,96 g (10 mMol) Deoxybenzoin und 1,52 g 4-Hydrazinobenzoesäure im Mörser kleingerieben und anschließend im offenen Kolben 15 Minuten (min) bei 160 °C zusammengeschmolzen. Die abgekühlte Schmelze wurde mit 100 ml Essigsäure und

30 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden (h) unter Rückfluß erhitzt. Beim Versetzen der abgekühlten Lösung mit Wasser fiel das Produkt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure aus. Man saugte ab, wusch den Rückstand mit Wasser nach und trocknete. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit warmem Toluol verrührt, abgesaugt und erneut getrocknet. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure.

5 Verfahrensvariante B)

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure:

Es wurden 20 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mit 12,5 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%) versetzt, wobei sich die Reaktions-10 mischung stark erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 60 °C abgekühlt und es wurden 8,90 g (65,84 mMol) 4-Propionylpyridin und 4,20 g (27,60 mMol) 4-Hydrazinobenzoësäure dazugegeben. Anschließend wurde 45 min bei 145 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, worauf das gelb gefärbte Produkt 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure ausfiel. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und 15 mit Wasser neutral gewaschen. Die so in quantitativer Ausbeute erhaltene 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde ohne weitere Reinigung für die Kopplung mit Aminosäure-derivaten benutzt.

Kopplung von Aminosäure-derivaten mit substituierten Indolcarbonsäurederivaten

Verfahrensvariante C)

20

Beispiel 1

2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid:

Es wurden 0,16 g (0,5 mMol) 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und 25 nacheinander mit 0,11 g (0,5 mMol) L-Homophenylalaninamid Hydrochlorid, 0,16 g TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonylmethyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyl] uronium-tetrafluoro-borat) und 0,14 ml (1 mMol) Diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindernden Druck eingeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindernden Druck eingeengt. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid mit dem Schmelzpunkt 120 °C bis 125 °C.

**Beispiel 7:**

3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid (1-carbamoyl-3-pyrrol-1-yl-propyl)-amid

Es wurden 0,13 g (0,5 mMol) 3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid

5 (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und nacheinander mit 0,083 g (0,5 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxy-carbonylamino-buttersäureamid, 0,16 g (0,5 mMol) TOTU ( $O[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyl] uronium-tetrafluoro-borat$ ) und 0,14 ml (1 mMol) Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde  
10 unter verminderten Druck eingeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeengt. Die Reinigung erfolgte mittels präp. HPLC.

15

a: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure

Zu einer mit Argon gespülten Lösung v. 1,25 g (5,0 mMol)  $N_{\alpha}-Z-L-2,4$ -diaminobuttersäure in 60 ml Wasser wurden 0,66 g (5,0 mMol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran gefolgt von 1,7 ml Eisessig gegeben und 12 h bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde  
20 mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter verminderten Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ( $CH_2Cl_2 / CH_3OH / CH_3COOH : 100 / 5 / 1$ ) gereinigt. Nach Entfernung des Elutionsmittels wurden 1,3 g (87%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure erhalten.

25

b: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid

1,2 g (4,0 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure und 0,61 g (4,0 mMol) N-Hydroxybenzotriazol-ammoniumsalz wurden zusammen in 10 ml DMF gelöst, bei 0°C mit 0,82 g (4,0 mMol)  $N,N'$ -Dicyclohexylcarbodiimid und 0,68 ml (4,0 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt, 30 min bei 0°C und 3 h bei 20°C gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und das Filtrat i.V. zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel ( $CH_2Cl_2 / CH_3OH / CH_3COOH : 100 / 5 / 1$ ) gereinigt. Ausbeute: 0,89 g (74%)

c: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid

0,80 g (2,65 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzylloxycarbonylamino-buttersäureamid gelöst in 20 ml Methanol wurden unter Inertgas mit 80 mg Katalysator (10% Pd-C) versetzt,

anschl. wurde bis zur vollständigen Abspaltung der Z-schutzgruppe Wasserstoff

eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und eindampfen des Filtrates wurden 5 0,4 g (90,5%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid erhalten.

## 2. Verfahrensvariante D)

10 Beispiel 3:

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid

Zu 0,20 g (0,84 mMol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde 0,21 g (1,07 mMol)

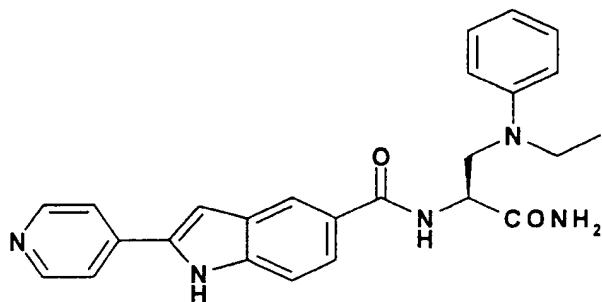
2-Amino-3-phenylsulfanyl-propionsäure in 40 ml DMF zugegeben und bei 0 °C wurden

0,66 g (1,27 mMol) Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluoro-phosphat

15 und 0,37 ml (2,12 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin zugegeben und man rührte 2 h bei 20 °C. Die Lösung wurde unter verminderter Druck eingeengt und mittels Mitteldruck Säulen Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH wie 9 : 1) gereinigt. Es wurden so 0,19 g (54%) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid erhalten.

20

Beispiel 9 3-Phenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonyl)-amino]-propionsäureamid



a) L-2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure

25 54,8 g (0,209 mol) Triphenylphosphin wurden in 600 ml Acetonitril suspendiert und unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf -35 °C bis -45 °C gekühlt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur innerhalb von 50 min tropfenweise 36,4 g (0,209 mol) Azodicarbon-

säure-diethylester hinzugegeben. Man rührte 15 min bei -35 °C nach. Zu diesem Gemisch tropfte man eine Lösung aus 50 g (0,209 mol) N-Benzylloxycarbonyl-L-serin in 500 ml Acetonitril, dabei ließ man die Temperatur nicht über -35 °C steigen.

Anschließend ließ man 12 h bei 5 °C nachreagieren und erwärme auf RT. Die

5 Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mit Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereinigt. (DCM/AcCN : 25/1) Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 20,8 g (Ausbeute 45%) sauberes N-Benzylxy-carbonyl-L-serin-β-lacton (siehe auch Org. Synth. 1991 (70) 1ff.) in feinen Nadeln. Summenformel C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>; M.W. = 221,2; MS (M+H) 222,1

10

Zu 7,3 ml (57,36 mmol) N-Ethylanilin in 250 ml Acetonitril wurden unter Argon Schutzatmosphäre 15,5 ml (63,51 mmol) N,O-Bis(Trimethylsilyl)acetamid gegeben und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde bei 20°C eine Lösung des obigen Lactons (10,7 g, 48,37 mmol) gelöst in 250 ml Acetonitril zugegeben und 17 h unter Rückfluss

15 erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumcarbonat Lösung versetzt wobei der pH Wert der Lösung 9 nicht überschritt. Die wässrige Suspension wurde mit wenig Diethylether gewaschen und anschließend mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 6 bis 7 acidifiziert und mit NaHPO<sub>4</sub> Puffer ein pH-Wert von 5 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde dann mehrmals mit Essigester  
20 extrahiert. Nach Evaporierung der Lösungsmittel erhielt man das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45% (7,4 g). Summenformel C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M.W. = 342,4; MS (M+H) 343,2

Zu 75 ml Methanol wurden bei -10°C 6,5 ml (89,1 mmol) Thionylchlorid getropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde in 75 ml Methanol gelöste L-2-Aminoethyl-3-phenylaminopropionsäure 8,6 g (25,12 mmol) zugegeben, 30 Minuten bei -10°C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Evaporierung der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat Lösung gewaschen. Nach Evaporierung des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (n-Heptan/Essigester 7:3) wurde 4,43 g (50% Ausbeute) von L-2-Aminoethyl-3-phenylaminopropionsäure-methylester erhalten. Summenformel  
30 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M.W. = 356,4; MS (M+H) 357,3

Zur Abspaltung der Schutzgruppe löste man 4,4 g (12,35 mmol) des Z-geschützte

Derivates in 500 ml Methanol, fügte unter Inertgas 100 mg Katalysator (10% Pd(OH)<sub>2</sub>-C) zu, und leitete bis zur vollständigen Abspaltung der Z-Schutzgruppe Wasserstoff ein. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates erhielt man 2,8 g L-2-Aminoethyl-3-phenylamino-propionsäure (quantitativ).

5 Summenformel C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M.W. = 223,3; MS (M+H) 223,1

**Verfahrensschritt b)**

0,63 g (2,64 mmol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure hergestellt wie in Verfahrensvariante B) wurden in 150 ml DMF suspendiert und nacheinander mit 1,01 g (3,08 mmol)

10 TOTU und 0,63 ml (3,71 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 20 min. bei RT und gab zu der entstandenen klaren Lösung 0,73 g (3,28 mmol) (S)-2-Amino-3-phenylaminethylpropionsäuremethylester hergestellt gemäß a) hinzu. Nach 15 h Rühren engte man unter verminderter Druck ein und isolierte den Methylester der Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1).

15 Ausbeute: 0,44 g, Summenformel C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; M.W. = 442,2; MS (M+H) 443,3.

0,22 g (0,497 mmol) des so erhaltenen Methylesters wurde in 100 ml Methanol gelöst auf 0 °C gekühlt und dann 1.5 h Ammoniak eingeleitet. Man lies die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen und evapiorierte anschließend das Methanol. Das

20 Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1) gereinigt. Ausbeute: 0,096g (45,2%) C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; M.W. = 427,2; MS (M+H) 428,3;

In der nachfolgenden Tabelle 1 wurden die Verbindungen analog zu den Verfahren A) bis D) hergestellt.

25 Tabelle 1:

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
1		M.W. = 473,58 C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	474,2	Verf.: A) ; Verf.: C)

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
2		M.W. = 398,46 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	399,3	Verf.: B) Verf.: C)
3		M.W. = 416,50 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	417,1	Verf.: A) Verf.: D)
4		M.W. = 417,9 C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	418,1	Verf.: B) Verf.: C)
5		M.W. = 431,51 C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	432,1	Verf.: B) Verf.: C)

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
6		M.W. = 430,53 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	431,2	Verf.: B) Verf.: C)
7		M.W. = 516,47 C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> * C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	403,2	Verf.: B) Verf.: C)
8		M.W. = 475,50 C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> * C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	416,5	Verf.: B) Verf.: C)
9		M.W. = 427,2; C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ;	428,3	

Bem. = Bemerkungen      Verf. = Verfahrensvariante  
 Pharmakologische Beispiele      IκB-Kinase ELISA:

Die Aktivität der I<sub>K</sub>B-Kinase wurde mit einem ELISA, bestehend aus einem biotinierten Substratpeptid, welches die Aminosäuresequenz im Protein I<sub>K</sub>B von Serine 32 bis 36 enthält, und einem spezifischen poly- oder monoklonalen Antikörper (z.B. von New England Biolabs, Beverly, MA, USA, Kat.: 9240), der nur an die phosphorylierte Form

5 des Peptids I<sub>K</sub>B bindet, bestimmt. Dieser Komplex wurde an einer antikörperbindenden Platte (Protein A beschichtet) immobilisiert und mit einem Konjugat aus einem biotinbindendem Protein und HRP (z.B. Streptavidin-HRP) detektiert. Die Aktivität konnte an Hand einer Standardkurve mit Substratphosphopeptid quantifiziert werden.

10 Durchführung:

Zur Gewinnung des Kinasekomplexes wurden 10 ml HeLa S3-Zellextrakt S100 mit 40 ml 50mM HEPES, pH 7,5, verdünnt, auf 40% Ammoniumsulfat gebracht und auf Eis 30 Minuten inkubiert. Das präzipitierte Pellet wurde in 5 ml SEC Puffer (50 mM HEPES, pH

7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 10 mM 2-Glycerophosphat) gelöst, bei 20,000 x g für 15

15 Minuten zentrifugiert und durch einen 0,22 µm Filter filtriert. Die Probe wurde auf eine 320 ml Superose-6 FPLC Säule (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Schweden) aufgetragen, die mit SEC Puffer äquilibriert war und mit einer Flußrate von

2 ml/min bei 4 °C betrieben wurde. Die Fraktionen, die bei der Laufzeit des 670 kDa Molekulargewichtstandards lagen, wurden für die Aktivierung vereinigt. Die Aktivierung

20 wurde durch eine 45-minütige Inkubation mit 100 nM MEKK1Δ, 250 µM MgATP, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM 2-Glycerophosphat, 2,5 µM Microcystin-LR bei 37 °C erreicht. Das aktivierte Enzym wurde bei -80 °C gelagert.

Die in DMSO gelösten Testsubstanzen (2 µl) wurden 30 Minuten bei 25°C mit 43 µl aktiviertem Enzym (1:25 verdünnt in Reaktionspuffer 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM

25 MgCl<sub>2</sub>, 5 mM DTT, 10 mM β-Glycerophosphat, 2,5 µM Microcystin-LR) vorinkubiert.

Dann wurden 5 µl Substratpeptid (Biotin-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-DRHDSGLDSMKD-CONH<sub>2</sub>) (200 µM) dazugegeben, eine Stunde inkubiert und mit 150 µl 50 mM HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 50 mM EDTA, Antikörper [1:200] abgestoppt. 100 µl des abgestoppten

Reaktionsgemisches bzw. einer Standardphosphopeptidverdünnungsreihe (Biotin-

30 (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-DRHDS[PO<sub>3</sub>]GLDSMKD-CONH<sub>2</sub>) wurden dann in eine Protein-A Platte (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) überführt und 2 Stunden unter Schütteln inkubiert.

Nach 3 Waschschritten mit PBS, wurden 100 µl 0,5 µg/ml Streptavidin-HRP (horseradish

peroxidase) (verdünnt in 50 mM HEPES/ 0,1% BSA) für 30 Minuten hinzugegeben.

Nach 5 Waschschritten mit PBS, wurden 100 µL TMB-Substrat (Kirkegaard & Perry

Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) hinzugegeben und die Farbentwicklung durch

Zugabe von 100 µL 0,18 M Schwefelsäure abgestoppt. Die Absorption wurde bei 450

5 nm gemessen. Die Standardkurve wurde durch lineare Regression entsprechend einer 4-Parameter Dosis-Wirkungsbeziehung erzeugt. An Hand dieser Standardkurve wurde die Enzymaktivität bzw. deren Inhibition durch die Testsubstanzen quantifiziert.

Methode PKA, PKC, CK II

cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Caseinkinase II

10 (CK II) wurden mit den entsprechenden Testkits von Upstate Biotechnologie gemäß der Vorschrift des Hersteller bei einer ATP-Konzentration von 50 µM bestimmt. Abweichend wurden statt Phosphocellulosefilter Multi-Screen-Platten (Millipore; Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHNOB10) mit dem entsprechenden Absaugsystem verwendet. Die Platten wurden anschließend in einem Wallac MicroBeta Szintillationszähler vermessen.

15 Es wurde jeweils 100 µM der Testsubstanz eingesetzt.

Jede Substanz wurde in Doppelbestimmung getestet. Von den Mittelwerten (Enzym mit und ohne Substanzen) wurde der Mittelwert des Blanks (ohne Enzym) subtrahiert und die % Inhibition errechnet. IC<sub>50</sub>-Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraFit 3.0 durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

20

Tabelle 2: Kinaseinhibition bei einer Substanzkonzentration von 100 µM oder IC<sub>50</sub> in µM

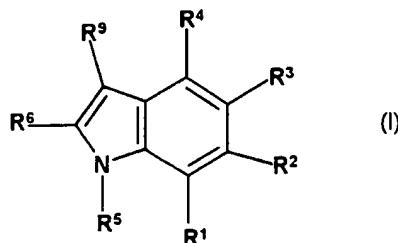
Beispiel Nummer	IκB-Kinase IC <sub>50</sub>	PKA %-Hemmung	PKC %-Hemmung	CK II %-Hemmung
1	32	n.b.	n.b.	n.b.
2	0,61	24	15	35
3	0,55	35	39	37
4	0,50	42	33	47
5	1,8	55	8	27
6	4,9	60	58	39
7	3,0	n.b.	n.b.	18
9	1,0	0	23	0

n.b. bedeutet nicht bestimmt

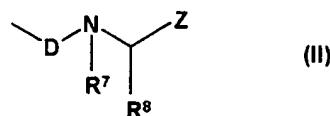
25

## Patentansprüche:

## 1. Verbindung der Formel I



5 und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel II steht,



worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

10 R<sup>8</sup> für R<sup>9</sup> oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R<sup>9</sup> für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

15 4. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

20 4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

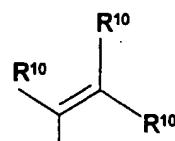
4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

4.4 -O-R<sup>10</sup>,

25 4.5 =O,

4.6 Halogen,  
 4.7 -CN,  
 4.8 -CF<sub>3</sub>,  
 4.9 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,  
 5 4.10 -C(O)-O-R<sup>10</sup>,  
 4.11 -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 4.12 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
 4.13 -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl,  
 4.14 Rest der Formel

10



oder

15 4.15 Rest der Formel

15

R<sup>10</sup> für

a) Wasserstoffatom,

b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
4. Halogen,
5. -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist oder
6. -COOH,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und für den Fall des (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> hat R<sup>10</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

30

Z für

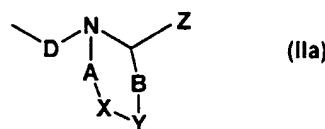
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
- 5 4. -C(O)-R<sup>11</sup> steht, worin

R<sup>11</sup> für

1. -O-R<sup>10</sup> oder
2. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, steht, oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



10 worin D, Z und R<sup>11</sup> wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,

15 Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

20 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

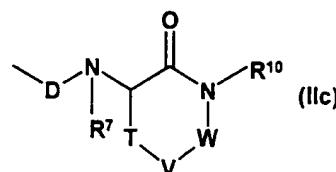
25 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1. -OH,
- 1.2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy,

30 1.3. Halogen,

- 1.4. -NO<sub>2</sub>,
- 1.5. -NH<sub>2</sub>,
- 1.6. -CF<sub>3</sub>,
- 1.7. Methylendioxy,
- 5        1.8. -C(O)-CH<sub>3</sub>,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -C(O)-OH,
- 1.12. -C(O)-NH<sub>2</sub>,
- 10      1.13. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy,
- 15      1.18. Tetrazolyl oder
- 1.19. -OH oder

R<sup>8</sup> und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> wie in Formel II definiert sind,

- 20      T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,
- W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht,
- V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH<sub>2</sub>- steht, oder
- T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3

oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 5 1.19. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
- 10 3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 15 6. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,
7. -CN,
8. -O-R<sup>10</sup>,
9. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,
10. -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
- 20 11. -CF<sub>3</sub> stehen,

R<sup>5</sup> für 1. Wasserstoffatom,  
2. -OH oder  
3. =O steht, und

R<sup>6</sup> für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,  
25 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder  
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

30

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel II steht, worin

D für -C(O)- steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für 1. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder

zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

5 1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert  
oder substituiert ist,

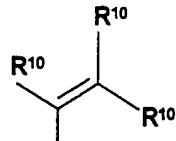
1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus  
unsubstituiert oder substituiert ist,

1.3 -O-R<sup>10</sup>,

10 1.4 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

1.5 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,

1.6 Rest der Formel



15 oder

1.7 Rest der Formel



oder

2. für den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R<sup>9</sup> für 1. R<sup>8</sup>,

20 2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und

unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist  
durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2.2 Halogen,

25 2.3 -CN oder

2.4 -CF<sub>3</sub> oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R<sup>10</sup> für a) Wasserstoffatom,

b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis  
dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

30

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

4. Halogen,

5. -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist, oder

6. -C(O)-OH,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

10 für den Fall des (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> hat R<sup>10</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für 1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch -NH<sub>2</sub>, OH oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder

2. -C(O)-R<sup>11</sup> steht, worin

15 R<sup>11</sup> für 1. -O-R<sup>10</sup> oder

2. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> steht, oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol,

Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pipyriden, Pyridazin, Pyrimidin,

20 Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole,

25 Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Isochinolin, Tetrahydrochinolin und Tetrahydroisochinolin, oder

R<sup>8</sup> und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils

30 gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe

Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pyrazolin, Phthalazin,

Pipyriden, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol,

1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol,

2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch  
5 F, -CN, -CF<sub>3</sub> oder -C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind, 3-

Hydroxypyrrro-

2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Indol, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und die jeweils anderen Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander

10 für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
6. -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl ,
7. -CN,
8. -CF<sub>3</sub>,
9. -O-R<sup>10</sup>,
10. -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, oder
11. -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R<sup>5</sup> für Wasserstoffatom steht und

25 R<sup>6</sup> für

1. Phenyl, ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch
  - 1.1 -CN,
  - 1.2 -CF<sub>3</sub> oder
  - 1.3 Halogen,
- 30 1.4 -O-R<sup>10</sup>,
- 1.5 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,
- 1.6 -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,
- 1.7 -S(O)<sub>x</sub>-R<sup>10</sup>, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

- 1.8 -C(O)-R<sup>11</sup> oder
- 1.9 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-NH<sub>2</sub>,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

10

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für einen Rest der Formel II steht, worin

D für -C(O)- steht,

15 R<sup>7</sup> für Wasserstoffatom steht,

Z für -C(O)-OH oder -C(O)-NH<sub>2</sub> steht,

R<sup>8</sup> für 1. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

20 1.1 -S(O)-R<sup>10</sup>, wobei R<sup>10</sup> wie unten definiert ist,

1.2 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, wobei R<sup>10</sup> wie unten definiert ist, oder

1.3 Pyrrol oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R<sup>10</sup> für a) Wasserstoffatom,

b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,

25 c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

die jeweils anderen Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für Wasserstoffatom stehen,

30 R<sup>5</sup> für Wasserstoffatom steht,

R<sup>6</sup> für Phenyl oder Pyridin steht, und

R<sup>9</sup> für 1. Wasserstoffatom,

2. -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch -C(O)-OH, -OH oder -C(O)-NH<sub>2</sub>, oder

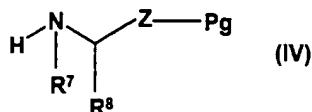
3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, steht.

5

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

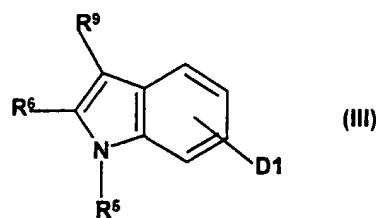
a) eine Verbindung der Formel IV,



15

worin Pg ein geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

20

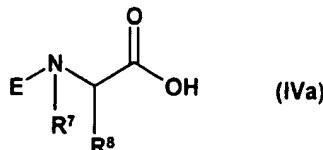


25

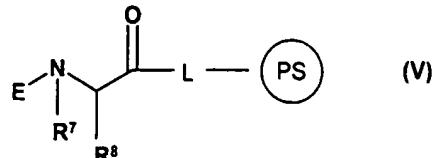
wobei D1 -COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>9</sup> wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel IVa,

30



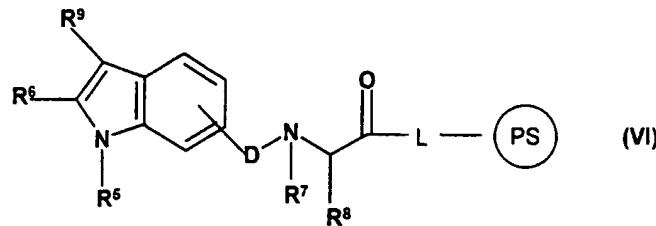
worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



5

entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>9</sup> wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines  
wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI

10



umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

15        c)     eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

5.        Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

20

6.        Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem

oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFkB beteiligt ist.

5    7. Verwendung gemäß Anspruch 6, für die Behandlung von chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, rheumatoide Arthritis, oder degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhig-  
10    stellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen und Periodontaler-krankungen, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, oder Erkrankungen, die durch eine Überexpression von Tumor Nekrose Faktor alpha (TNFa) oder erhöhte Konzentration an TNFa bedingt sind wie Kachexie, Multiple  
15    Sklerose, Schädel-Hirn Trauma, Morbus Crohn und Darmgeschwüre, oder Atherosklerose, Stenosen, Ulceration, Alzheimers Erkrankungen, Muskelabbau, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt, Gicht, Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, virale Infektionen wie Grippe, Hepatitis, HIV-Infektionen, AIDS, oder durch Adenoviren oder Herpesviren  
20    verursachte Erkrankungen, parasitische Infektionen wie Malaria oder Lepra, Pilz- oder Hefeinfektionen, Gehirnhautentzündungen, chronische entzündliche Lungenerkrankungen wie chronische Bronchitis oder Asthma, acute respiratory distress syndrome, akute Synovitis, Tuberkulose, Psoriasis, Diabetes, Behandlung von akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen des  
25    Organempfängers gegen das verpflanzte Organ, chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen und entzündliche Gefäßerkrankungen.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
30    Ansprüche 1 bis 3 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.